

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER COM INSULINA: Revisão qualitativa

Onélia Alyne Bonelli¹

Marieli da Silva Carlotto²

RESUMO: A Doença de Alzheimer é uma doença degenerativa cerebral e é a mais comum causadora de demência. Novos estudos sugerem o uso de medicamentos que aumentem os níveis de insulina no sistema nervoso central para o tratamento da Doença de Alzheimer, pois, estudos sugerem que a Doença de Alzheimer seja uma forma de diabetes restrita ao cérebro, com características moleculares e bioquímicas que correspondem à diabetes mellitus, sendo assim, nomeada Diabetes tipo 3 (DT3). Essa revisão tem como foco o tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer utilizando a insulina intranasal. Métodos: A coleta de dados ocorreu através da pesquisa bibliográfica nos bancos de dados Scielo, Lilacs e Pubmed, A análise de bibliografias fora realizada visando utilizar-se de literaturas que abordassem a utilização de insulina intranasal para tratamento da Doença de Alzheimer. Resultados: Foram analisados cinco estudos, os quais se encaixaram nos critérios de inclusão, onde foi constatado que os pacientes que receberam doses de insulina intranasal, mostraram significativa melhora de memória e cognição, em comparação aos que receberam placebo. Os pacientes que a receberam conseguiram guardar mais informações verbais, mostraram maior nível de atenção e estado funcional. Conclusão: A utilização de insulina intranasal no tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer se mostra eficaz, trazendo melhora significativa da memória e cognição.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Resistência à Insulina. Insulina.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ALZHEIMER DISEASE WITH INSULIN: Qualitative review

ABSTRACT: Alzheimer's disease is a degenerative brain disease and is the most common cause of dementia. New studies suggest the use of drugs that increase insulin levels in the Central Nervous System for the treatment of Alzheimer's Disease, since studies suggest that Alzheimer's Disease is a form of diabetes restricted to the brain, with molecular and biochemical characteristics that correspond to diabetes mellitus, thus being called Type 3 Diabetes (DT3). This review focuses on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease using intranasal insulin. Methods: Data collection occurred through bibliographic research in the Scielo, Lilacs and Pubmed databases. The analysis of bibliographies was carried out aiming to use mainly literature that addressed the use of intranasal insulin for the treatment of Alzheimer's Disease. Results: Five studies were analyzed, which fit the inclusion criteria, where it was found that patients who received doses of intranasal insulin, showed significant improvement in memory and cognition, compared to those who

received placebo. The patients who received it managed to keep more verbal information, showed a higher level of attention and functional status. Conclusion: The use of intranasal insulin in the pharmacological treatment of Alzheimer's Disease is effective, bringing significant improvement in memory and cognition.

Keywords: Alzheimer's Disease. Insulin Resistance. Insulin.

1 INTRODUÇÃO

Demência é um termo guarda-chuva para várias doenças, que são, na sua maioria, progressivas, afetando memória, outras habilidades cognitivas e comportamentais, que interferem substancialmente com a habilidade de manter as atividades diárias. A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência sendo responsável por 60–70% dos casos. Outras formas importantes de demência incluem Demência Vascular, Demência com Corpos de Lewy, e um grupo de doenças que contribuem para a demência frontotemporal. O limite entre as diferentes formas de demência são indistintos e muitas vezes coexistem (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Segundo Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor-geral da Organização Mundial da Saúde (OMS) "Quase 10 milhões de pessoas desenvolvem demência a cada ano, seis milhões delas em países de baixa e média renda", ademais, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde presume-se que até 90% das pessoas com demência em países de baixa e média renda não foram diagnosticadas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2017).

No Brasil estima-se que apenas 23% dos casos de demência tenham sido diagnosticados, bem como em países de alta e média renda, onde o número de casos diagnosticados também é baixo (NAKAMURA, et al, 2015). A doença de Alzheimer tem como consequências a deterioração da memória e de funções cognitivas que geralmente levam a morte dentro de 3 a 9 anos após o diagnóstico (QUERFURTH, LAFERLA, 2011) e as taxas de incidência de Doença de Alzheimer aumentam exponencialmente com a idade (PRINCE, et al; 2016).

Entre os fatores agravantes do risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer encontra-se a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que eleva cerca de duas vezes mais o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer de início tardio em relação a pacientes não acometidos pela doença. Existem evidências que apontam

que a progressão da Doença de Alzheimer está associada a uma menor resposta da sinalização por insulina. Em síntese a resistência à insulina propicia a acumulação de peptídeos β -amiloides e a toxicidade desses peptídeos promovem resistência à insulina, causando degeneração neural progressiva e perda de neurônios (CLARO, 2016).

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica caracterizada por níveis hiperglicêmicos, causada por defeito na ação ou secreção de insulina, levando a alteração no metabolismo energético de carboidratos, lipídeos e proteínas (PARANÁ, 2018). A forma mais comum de DM é a tipo 2, caracterizada por defeitos na ação e secreção de insulina, geralmente acomete indivíduos adultos, em sua maioria inativos fisicamente, com sobrepeso ou obesos e com maus hábitos alimentares (BRASIL, 2014).

A inserção da utilização de insulina intranasal vem mostrando ser um promissor método de tratamento adicional, revelando ter potencial efeito benéfico na qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela Doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura baseada em artigos científicos publicados em revistas de circulação nacional e internacional indexados nas bases de dados Scielo, Lilacs e Pubmed, além de documentos publicados por entidades nacionais e internacionais contendo dados sobre a Doença de Alzheimer. Os critérios de escolha dos estudos científicos incluíam a abordagem da utilização de insulina intranasal especificamente no tratamento da Doença de Alzheimer e também que houvessem sido publicados no período entre os anos 2005 e 2018.

Foi realizada a análise de 42 fontes bibliográficas. A análise de bibliografias fora realizada visando utilizar-se principalmente de literaturas que abordassem a utilização de insulina intranasal para tratamento da Doença de Alzheimer. Foram utilizadas palavras-chave como Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 3, Insulina e Insulina Intranasal.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa cerebral e é a mais comum causadora de demência. É caracterizada por um conjunto de sintomas que incluem perda de memória, de linguagem, dificuldade na resolução de problemas e outras habilidades cognitivas, afetando a habilidade de realizar atividades do dia-a-dia. Essas perdas ocorrem porque neurônios localizados em áreas envolvidas com as funções cognitivas no cérebro foram injuriados e não conseguem realizar sua função normal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016; BRASIL, 2017).

Na doença de Alzheimer o dano neural geralmente afeta partes do cérebro que possibilitam que a pessoa realize funções corporais básicas como caminhar e engolir. Indivíduos nos estágios mais avançados da doença são acamados e necessitam de cuidados ininterruptos. A doença de Alzheimer é geralmente fatal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

A doença de Alzheimer é classificada levando em conta a idade em que surgem seus sintomas, sendo, de início precoce quando os sintomas surgem em idade inferior a 65 anos, o que corresponde a 1-5% dos casos, e é também considerada hereditária. Há também a de início tardio, com manifestação esporádica, onde os sintomas surgem em idade igual ou superior a 65 anos, correspondendo a mais de 95% dos casos (REITZ; MAYEUX, 2014:)

Segundo Baumgart et al (2015), existem fatores de risco ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer que podem ser evitados como Diabetes Mellitus, obesidade na meia idade, hipertensão na meia idade, hiperlipidemia, tabagismo, sedentarismo, traumatismo craniano, depressão e distúrbios do sono. Entretanto, existem também fatores que podem diminuir o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer, são estes o nível de educação mais elevado, prática de atividade física, dietas alimentares como a dieta do mediterrâneo (composta por grãos, frutas, vegetais, peixes e óleos vegetais) e engajamento social.

O histórico familiar e suscetibilidade genética, como a presença do alelo E4 da apolipoproteína E (ApoE), são possíveis fatores de risco para desenvolvimento da

Doença de Alzheimer, entretanto nenhum desses riscos podem ser modificados por intervenção médica (BAUMGART, 2015).

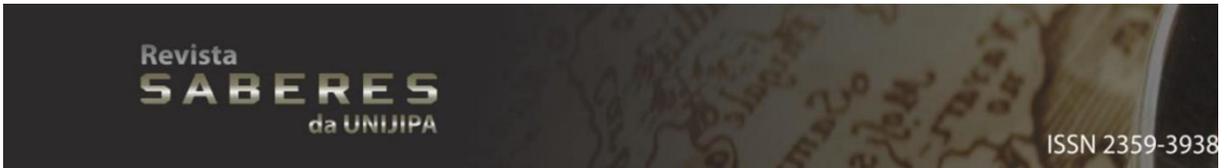
Segundo RUIZ et al (2016) um gene presente no cromossomo 19, conhecido como ApoE, apresenta três alelos principais $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e E4 codominantes e codificam para três isoformas de proteínas conhecidas como apolipoproteínas, sendo elas E2, E3, e E4. A ApoE faz parte de quilomícrons, *Very Low Density Lipoprotein* (lipoproteína de densidade muito baixa), *Low Density Lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade), *High Density Lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade), as quais são responsáveis pelo transporte de inúmeras substâncias lipídicas e por sua regulação metabólica.

Constatou-se que apresentar a forma E4 da ApoE aumenta o risco de ter a doença de Alzheimer (HOLTZMAN, HERZ, BU, 2012; LOY, et al, 2014). Além disso, são mais propensos a desenvolver Alzheimer em uma idade jovem (SPINNEY, 2014).

Segundo estudo realizado por Grossi et al (2018) cerca de 63,6% dos indivíduos que são acometidos pela Doença de Alzheimer, em relação ao grupo controle, possuem alelo E4 do gene da ApoE, contra 40,4% dos indivíduos que não possuem esse alelo, o que reforça a influência do fator genético no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

Segundo estudo realizado por Santos (2014) foi verificado que há relação apenas entre os indivíduos homozigotos para o alelo E4 do gene ApoE e o comprometimento cognitivo medido pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e que não foi verificado comprometimento cognitivo em portadores heterozigotos ou não portadores do alelo E4. A única associação encontrada em indivíduos heterozigotos no teste MEEM foi com relação à memória.

O MEEM foi desenvolvido por Folstein, Folstein e McHugh (1975), nos Estados Unidos da América, sendo um método prático para classificar o estado cognitivo de pacientes. O MEEM original é composto por dois segmentos, sendo o primeiro relacionado à avaliação orientação, memória e atenção, somando 21 pontos, e o segundo segmento mede a capacidade de denominação, obediência a comandos verbais e escritos, redação de sentenças e a cópia de um desenho de polígonos, totalizando 9 pontos. O autor determina como pontuação de corte sugestivo de déficit cognitivo de 23 a 24 pontos.



No Brasil existem diversas versões e pontuações de corte, sendo que metade utilizam critérios como escolaridade e idade para estabelecer a pontuação de corte (MELO; BARBOSA, 2015). A versão brasileira do teste que mais se destaca pertence a Bertolucci et al (1994), que considerou a idade e escolaridade para a determinação da nota de corte, constatando em seu estudo que a idade não interferiu na pontuação, diferentemente da escolaridade, o qual demonstrou diferença estatística significativa.

3.2 Diagnóstico Clínico

Segundo o Código Internacional de Doenças (CID-11), criado pela *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde) existem sete classificações de doenças envolvendo a Doença de Alzheimer, são elas (Quadro 01):

Quadro 1 – Classificações da Doença de Alzheimer segundo o CID-11

8A20	Doença de Alzheimer
6D80	Demência devido à doença de Alzheimer
6D80.0	Demência devido à doença de Alzheimer com início precoce
6D80.1	Demência devido à doença de Alzheimer com início tardio
6D80.2	Demência da doença de Alzheimer, tipo misto, com doença cerebrovascular
6D80.3	Demência da doença de Alzheimer, tipo misto, com outras etiologias não vasculares
6D80.Z	Demência devido à doença de Alzheimer, início desconhecido ou não especificado

Fonte: World Health Organization, 2019

De acordo com o *National Institute of Aging* (Instituto Nacional de Envelhecimento norte americano) (2011) as diretrizes diagnósticas descrevem três estágios da Doença de Alzheimer:

Pré-clínico: ainda é um conceito experimental, pois por mais que biomarcadores indiquem a fase pré-clínica, não é possível prever se o paciente evoluirá para um Comprometimento Cognitivo Leve ou para Alzheimer Demencial. Ocorrem mudanças cerebrais, mesmo que ainda não sejam evidentes sinais clínicos, incluindo acúmulo de amiloides e outras mudanças nas estruturas das células nervosas (*National Institute of Aging*, 2011).

Comprometimento Cognitivo Leve é um estágio marcado por sintomas de memória e/ou outros problemas cognitivos em maior nível que em uma pessoa não



acometida pela doença, de mesma idade e nível educacional, mas não interfere em sua independência, podendo ou não evoluir para Alzheimer demencial. O Comprometimento Cognitivo Leve apresenta-se na fase pré-sintomática da demência na Doença de Alzheimer, porém também pode ser causado por outras doenças (*National Institute of Aging, 2011*).

Alzheimer demencial é o estágio final da doença, na qual os sintomas do Alzheimer, como a perda de memória, dificuldades para encontrar palavras, e problemas visuais/espaciais interferem em sua independência (*National Institute of Aging, 2011*).

O Ministério da saúde estabeleceu em 2017, em associação com a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), critérios de inclusão e exclusão no diagnóstico da Doença de Alzheimer (Quadro 02):

Quadro 2 – Critérios para inclusão ou exclusão em diagnóstico de Doença de Alzheimer

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL		
Ser caracterizado com demência, mais as seguintes características:		
A. Início insidioso		
B. História de perda cognitiva (referida pelo informante)		
C. Déficit cognitivo mais acentuado e inicial:		
Com apresentação de amnésia: prejuízo no aprendizado e na recordação de informações aprendidas recentemente.		Sem apresentação de amnésia: dificuldade na linguagem, habilidades visuais-espaciais ou função executiva, alterações no comportamento.
D. Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência:		
De DCV concomitante substancial, definida por: História de AVC relacionada ao início da perda cognitiva; Presença de múltiplos e extensos infartos; Extensa hiperintensidade de substância branca.	Características proeminentes de outras demências primárias: DFT variante comportamental, Demência por corpos de Lewy, DFT variantes de linguagem;	Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito na cognição.

Fonte: Adaptado pelo autor (CONITEC/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

3.3 Tratamento Clássico da Doença de Alzheimer

O primeiro fármaco utilizado no tratamento da Doença de Alzheimer, entre os anos de 1995 e 1996, foi o Tacrine, que é um inibidor da acetilcolinesterase reversível. Seu uso foi descontinuado uma vez que era causador de hepatotoxicidade e necessitava de monitoramento da função hepática. As

prescrições de Tacrine diminuíram com o advento do uso de inibidores da acetilcolinesterase (TACRINE, 2018).

Atualmente o tratamento da Doença de Alzheimer é realizado através da terapia farmacológica e não farmacológica, buscando tornar a evolução da doença mais lenta, diminuindo o deterioramento da função cognitiva e funcional. O tratamento não farmacológico inclui o treinamento da memória, a estimulação social e mental, terapia musical, aromaterapia e exercício físico. (SANTAMARÍA et al., 2018).

A terapia farmacológica clássica utilizada atualmente inclui o uso de inibidores da acetilcolinesterase como Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, e um antagonista do receptor Nmetil-D-aspartato, conhecido como Memantina (KUMAR, SINGH, EKAVALI, 2015), no entanto novos estudos sugerem o uso de medicamentos que aumentem os níveis de insulina no sistema nervoso central são indicados no tratamento da Doença de Alzheimer.

A insulina é prevalentemente administrada em via injetável subcutânea, devido ao tamanho de sua molécula, hidrofiliçidade e baixa permeabilidade. No entanto, essa via de administração apresenta desvantagens como por exemplo no tempo de absorção, adesão do paciente, dificuldade na administração. Devido a isso, é de grande interesse que sejam desenvolvidos outros métodos de administração não invasivos, como a via intranasal, que também possibilita um efeito, com maior ênfase, no Sistema Nervoso Central (VALENTE, 2015).

3.4 Diabetes Mellitus Tipo 3

O Diabetes Mellitus é uma doença caracterizada por alterações metabólicas relacionadas à presença de altos níveis de glicose na corrente sanguínea, podendo essa ser decorrente da produção insuficiente ou inexistente de insulina (Diabetes Mellitus tipo1), ou pela resistência das células ao hormônio insulina (Diabetes Mellitus tipo 2) (ANDRADE; LEITE, 2018).

La Monte e Tong (2014) sugeriram em seu estudo que a Doença de Alzheimer podia ser uma forma de diabetes restrita ao cérebro, pois é fundamentalmente metabólica, com características moleculares e bioquímicas que correspondem à Diabetes Mellitus, sendo assim, nomeada Diabetes Mellitus tipo 3.

Em seus estudos, examinaram tecido cerebral de doentes de Alzheimer e verificaram que a expressão de insulina era inversamente proporcional ao estágio da doença e, também uma diminuição nos receptores de insulina. O fato de o peptídeo 1 semelhante a glucagon, e restrição calórica estimularem as ações da insulina, retardam o envelhecimento cerebral e reduzem a resistência à insulina, produzindo efeitos neuroprotetores, ratificando a hipótese de que a Doença de Alzheimer é uma doença metabólica do cérebro tipo diabetes (LA MONTE; TONG, 2014).

Em consonância, um estudo realizado por Kim DY et al. (2016) verificou que a realização de exercício físico em esteira diminuiu a perda de memória associada à doença de Alzheimer causada por diabetes.

3.5 Insulina

A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células beta pancreáticas e está envolvido no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Quando os níveis de glicose estão elevados na corrente sanguínea o pâncreas é estimulado a produzir e secretar insulina, que aumenta a absorção da glicose pelos tecidos, onde é convertida em energia ou estocada em forma de glicogênio (VALENTE, 2015).

A insulina produzida pelo pâncreas pode atravessar a barreira hematoencefálica, porém, a mesma também é produzida constitutivamente no tecido cerebral. Geralmente, os pacientes com Doença de Alzheimer apresentam diminuição da concentração de insulina e apresentam um menor número de receptores deste hormônio. Quando os sintomas da Doença de Alzheimer são corrigidos com fármacos, ocorre uma melhora nos processos cognitivos dos pacientes, já que devido ao fato destes receptores se localizarem nas áreas do cérebro relacionadas à cognição, ocorre uma melhora da mesma (FALCO et al., 2016).

Com o avanço da idade a sinalização da insulina é diminuída e é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Segundo estudos a administração intranasal de insulina pode ser terapêutica a pacientes com Doença de Alzheimer, sendo a via mais indicada para atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) e produzir efeitos locais, sem influenciar os níveis séricos (FELICE; LOURENCO; FERREIRA, 2014).

A farmacocinética da insulina intranasal acontece por três principais vias. Após a administração na cavidade nasal, a insulina é transportada principalmente pelos nervos olfativos até o cérebro, contornando a barreira hematoencefálica. Outra possível via é através do nervo trigêmeo, sendo esse, responsável por transmitir informações sensoriais desde a cavidade nasal, oral, pálpebras e córnea para o SNC, ou ainda, através da circulação sistêmica, após absorção para os vasos sanguíneos subjacentes à mucosa nasal (VALENTE, 2015).

Segundo estudo realizado por Yarchoan e Arnold (2014) os benefícios do uso de insulina através da via intranasal puderam ser observados até dois meses após a interrupção de seu uso, sugerindo assim, efeitos prolongados no cérebro.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro estudo epidemiológico acerca da relação entre a Diabetes Mellitus e a Doença de Alzheimer ocorreu em 1999, intitulado como "estudo Rotterdam", no qual foram avaliados cerca de 6.370 idosos, constatou-se a relação entre as duas doenças, sendo que a presença da condição patológica do Diabetes Mellitus quase duplicou o risco de demência (OTT et al., 1999).

Estima-se que, até 2025, o número de casos de Doença de Alzheimer em pessoas com mais de 65 anos tenha um aumento de cerca de 40% e em 2050 esse número poderá ainda triplicar (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

Yarchoan e Arnold (2014) realizaram estudo randomizado duplamente cego, que incluía 104 pessoas com Doença de Alzheimer ou com leve déficit de cognição, esses foram divididos em três grupos, recebendo placebo, doses baixas (20 Unidades Internacionais - UI) e doses altas (40 UI) de insulina intranasal, durante 4 meses. Os pacientes que receberam ambas as doses, alta e baixa, mostraram significativa melhora de memória e cognição, em comparação aos que receberam placebo, efeito que se manteve até dois meses após o encerramento da administração.

Outro estudo randomizado, realizado em 2007, por Reger et al, incluía 25 pessoas com Doença de Alzheimer ou leve déficit de cognição e valor de glicemia normal, onde 12 pacientes receberam placebo e 13 receberam doses intranasais de 20 UI de insulina duas vezes ao dia. Melhoras na cognição foram percebidas após o

21º dia de tratamento com insulina intranasal, onde os pacientes que a receberam conseguiram guardar mais informações verbais, mostraram maior nível de atenção e estado funcional. Os níveis de glicose e insulina plasmáticos não sofreram alterações durante o tratamento.

Outro estudo realizado por Reger et al. (2008), analisou a resposta à dose e sugeriu que os pacientes não portadores do alelo E4 mostraram melhora cognitiva com doses muito baixas de insulina intranasal. Foi averiguado que houve melhora na maioria das vezes na dose de 20 UI. Em contrapartida, doses de 60 UI de insulina intranasal não trouxeram benefícios à memória. Já os portadores alelo E4 com relação aos benefícios ao grupo não portador do alelo E4, mesmo tiveram um declínio com o tratamento.

Em outro estudo conduzido por Reger et al (2006), foi relatado que indivíduos não acometidos pela doença de Alzheimer, ou portadores do alelo E4 não mostraram grande melhora cognitiva ou da memória com o uso de insulina intranasal, já os não portadores do alelo E4, tiveram melhora significativa sem alterar os níveis séricos de insulina ou glicose. O grupo de pacientes portadores do alelo E4 não mostraram melhora cognitiva. Na verdade, o tratamento pode ter reduzido a performance cognitiva dos indivíduos portadores do alelo E4, indicando assim, que as doses atuais (20 e 40 UI) eram muito altas para esses pacientes.

Ainda, segundo Kullman et al (2017), o uso da insulina intranasal, comparado ao placebo, aumentou a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal anterior medial e o hipocampo direito, e entre o córtex pré-frontal dorsal medial e o hipocampo direito. Não foram constatadas diferenças significantes entre diferentes pesos corporais. No entanto, a mudança na cognição funcional entre o córtex pré-frontal dorsal medial e o hipocampo estão significativamente relacionados com o tecido adiposo visceral.

No entanto, em estudo conduzido por McNay et al. (2010), foi observado que ratos com Diabetes Mellitus tipo 2 induzidos por uma dieta rica em gordura não apresentaram melhora com a administração de insulina intranasal, pois a resistência sistêmica à insulina se estende à sinalização da insulina no hipocampo.

Craft, et al. (2012) avaliou a incidência de efeitos adversos relacionados ao uso de insulina intranasal, não foram relatadas reações graves, a maioria dos efeitos adversos eram mínimos, como, por exemplo, rinite leve.

De acordo com os resultados apresentados pelos estudos consultados, a utilização de insulina intranasal no tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer se mostra eficaz, trazendo melhora significativa da memória e cognição, além de não terem sido relatadas reações adversas graves, os poucos efeitos adversos eram mínimos, mostrando assim, que a presente terapia farmacológica é muito promissora e sua utilização pode trazer melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Estudos conduzidos por Avgerinos et al. (2018), em indivíduos saudáveis, mostraram que a insulina regular intranasal tem um efeito benéfico na memória verbal, especificamente ao lembrar uma história, entretanto, não houveram efeitos em outros aspectos da cognição. Os pacientes apoe4 (-), utilizando-se todas as doses possíveis (10, 20, 40, 60 UI), para tratamentos de curto e longo prazo mostraram resultados superiores aos apoe4 (+), os quais permaneceram estáveis ou até mesmo diminuíram seu desempenho após o tratamento com insulina intranasal. No entanto, estudos tem mostrado que mesmo esses pacientes podem se beneficiar com o uso da insulina intranasal, desde que seja de ação prolongada.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando foi iniciado o trabalho de pesquisa constatou-se que novos estudos sobre o uso da insulina no tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer estavam sendo desenvolvidos. Diante disso, a pesquisa teve como objetivo geral, averiguar se a terapia apresentada era eficaz, onde foi constatado que a insulina traz uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes com a qual são tratados.

O objetivo específico inicial era verificar se havia alguma e qual via de administração da insulina se mostraria mais efetiva no tratamento da Doença de Alzheimer, sendo identificado que a via intranasal tem uma ação mais específica para o tratamento da Doença de Alzheimer, além de trazer menos efeitos colaterais e riscos aos pacientes. A pesquisa partiu da hipótese de que a insulina poderia ser utilizada no tratamento da Doença de Alzheimer, já que a mesma possui semelhanças fisiopatológicas com a Diabetes Mellitus, doença em que a insulina é utilizada como parte do tratamento farmacológico. Durante o trabalho realizou-se o

teste da hipótese através de revisão bibliográfica e verificou-se que a hipótese foi confirmada. Uma das limitações encontradas foi o estrito número de artigos relacionados ao tema estudado que se encaixavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão e a escassez de relatos de caso.

Graças à constante evolução da compreensão fisiológica da doença, a hipótese do diabetes de tipo 3 está sendo fortalecida, compostos com a ação voltada à esta hipótese diagnóstica aparentam ser muito promissores, pois têm como objetivo o tratamento das causas subjacentes da doença e não somente o tratamento dos sintomas causados pela doença. Recomenda-se que sejam realizados mais estudos clínicos com pacientes portadores da doença de Alzheimer, em função de que o uso de insulina como parte do tratamento farmacológico da doença em questão, seja disseminado, já que os estudos, até agora dirigidos, trouxeram resultados significativos na qualidade de vida do paciente e, por consequência, também na do cuidador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, Beatriz de Oliveira; LEITE, Marina de Macedo Rodrigues. Circunferência abdominal como indicador clínico antropométrico no desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo II. **Revista Saberes**, Paripiranga, v. 1, n. 6, p.45-51, out. 2018.

Disponível em:

<<http://npu.faculdadeages.com.br/index.php/revistasaberes/article/view/86/62>>.

Acesso em: 20 dez. 2018.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 Alzheimer's disease facts and figures.

Alzheimer & Dementia, Bethesda, v. 12, n. 4, p. 459-509, abr. 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570871>>. Acesso em: 02 jul. 2018.

AVGERINOS, Konstantinos Ioannis et al. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 265, n. 7, p.1497-1510, 1 fev. 2018. Springer Nature.. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-018-8768-0>>. Acesso em: 16

abr. 2019.

BAUMGART, Matthew et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. **Alzheimer's & Dementia**, [S.l.] v. 11, n. 6, 2015. Disponível em:

<[https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(15\)00197-1/fulltext](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(15)00197-1/fulltext)>.

Acesso em: 15 ago. 2018.

BERTOLUCCI, Paulo H.f. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 52, n. 1, p.01-07, mar. 1994. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v52n1/01.pdf>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – Relatório nº 103**. Insulinas análogas de longa ação Diabetes Mellitus tipo II. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 Dez. 2017. Seção 1, p. 201. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>>. Acesso em: 03 Jul. 2018.

CLARO, Ana Paula dos Santos. **Ação da insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer e perspectivas de tratamento**. 2016. 26 f. Monografia (mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/40800/1/M_Ana%20Paula%20Claro.pdf>. Acesso em: 03 set. 2018.

CRAFT, Suzanne et al. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. **Archives Of Neurology**, v. 69, n. 1, p.29-38, 1 jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260944/>>. Acesso em: 08 mai. 2018

CONITEC/MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de recomendação. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_PCDTDoen%C3%A7a_de_Alzheimer_CP_34_2017.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2018.

FALCO, Anna de et al. ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Química Nova**, São Paulo, v. 39, n. 1, p.63-80, dez. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422016000100063&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 15 abr. 2019.

FELICE, F.; LOURENCO, M.; FERREIRA, S. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? **Alzheimers Dement.**, Bethesda, v. 10, n. 1, p.26-32, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529521>>. Acesso em: 21 jun. 2018.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R.. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal Of Psychiatric Research**, Portland, v. 12, n. 3, p.189-198, nov. 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

GROSSI, Marina Felipe et al . OxLDL plasma levels in patients with Alzheimer's disease. **Arq. Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 76, n. 4, p. 241-246, abr. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000400241&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 ago. 2018.

HOLTZMAN, David M.; HERZ, Joachim; BU, Guojun. Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, New York, v. 2, n. 3, p.1-23, out. 2012. Disponível em: <<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2012/01/09/cshperspect.a006312.short>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

KIM, Dae-young et al. Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal Of Exercise Rehabilitation**, Bethesda, v. 12, n. 4, p.276-283, 26 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031391/>>. Acesso em: 28 set. 2018.

KULLMANN, Stephanie et al. Intranasal insulin enhances brain functional connectivity mediating the relationship between adiposity and subjective feeling of hunger. **Scientific Reports**, Bethesda, v. 7, n. 1, p.1-10, 9 maio 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5431641/>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

KUMAR A, SINGH A, EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacol Rep**, v. 67, n. 2, p. 195-203, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25712639>>. Acesso em: 24 ago. 2018.

LAMONTE, Suzanne M. de; TONG, Ming. Brain Metabolic Dysfunction at the Core of Alzheimer's Disease. **Biochemical Pharmacology**, Providence, v. 88, n. 4, p.548-559, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000629521300796X>>. Acesso em: 03 set. 2018.

LOY, C. T. et al. Genetics of dementia. **The lancet**, Reino Unido, v. 383, n. 9919, p. 828-840, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613606303>>. Acesso em: 02 jul. 2018.

MCNAY, Ewan C. et al. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. **Neurobiology Of Learning And Memory**,

Bethesda, v. 93, n. 4, p.546-553, mai. 2010. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878207/>>. Acesso em: 26 dez. 2018.

MELO, Denise Mendonça de; BARBOSA, Altemir José Gonçalves. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 20, n. 12, p.3865-3876, dez. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2015.v20n12/3865-3876/>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

NAKAMURA, A. E. et al. Dementia underdiagnosis in brazil. **The lancet**, Reino Unido, v. 385, n. 9966, p. 418-419, jan. 2015. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706975>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

National Institute of Aging. Dementia resources for health professionals. **Alzheimer's Disease Diagnostic Guidelines**. 2011. Disponível em:
<<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-diagnostic-guidelines>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos**. Brasília, 2017. Disponível em:
<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:demencia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839>. Acesso em: 13 ago. 2018.

OTT, A. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. **Neurology**, S. L., v. 53, n. 9, p.1937-1997, dez. 1999. Disponível em:
<<http://n.neurology.org/content/53/9/1937>>. Acesso em: 27 dez. 2018.

PARANÁ. André Ribeiro Langowski. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. Linha guia de diabetes mellitus. **SESA-PR**, Curitiba, n. 2, p.0-1, jan. 2018. Disponível em:
<<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2018.

PRINCE, *et al.* World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future. Disponível em:
<<https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>>. Acesso em 03 Jul. 2018.

QUERFURTH, Henry W. et al. Alzheimer's Disease. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 362, n. 4, p.329-344, 28 jan. 2010. Disponível em:
<<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra0909142>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

REGER, M. A. et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates amyloid in early AD. **Neurology**, Minnesota, v. 70, n. 6, p.440-448, 17 out. 2007. Disponível em:
<<http://n.neurology.org/content/70/6/440.long>>. Acesso em: 26 dez. 2018

REGER, M.a. et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. **Neurobiology Of Aging**, Bethesda, v. 27, n. 3, p.451-458, mar. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964100>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

REGER, Mark A. et al. Intranasal Insulin Administration Dose-Dependently Modulates Verbal Memory and Plasma Amyloid- β in Memory-Impaired Older Adults. **Journal Of Alzheimer's Disease**, Bethesda, v. 13, n. 3, p.323-331, 14 abr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430999>>. Acesso em: 17 abr. 2019.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, Bethesda, v. 88, n. 4, p.640-651, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398425>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

RUIZ, et al. Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia. **Biomedica**, Colombia, v. 36, n. 1, p. 52-58, 2016. Disponível em: <<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2612/3006>>. Acesso em: 17 Ago. 2018.

SANTAMARÍA, T. Zúñiga et al. Estudos farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer. **Neurología**, Espanha, v. 33, n. 6, p.1-17, 10 jun. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485318301567>>. Acesso em: 23 ago. 2018.

SPINNEY, L. Alzheimer's disease: the forgetting gene. **Nature**, [S.l.], v. 510, n. 7503, p. 26-28, jun. 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/news/alzheimer-s-disease-the-forgetting-gene-1.15342>>. Acesso em: 02 Jul. 2018.

SANTOS, Sandra Regina Quintino dos. Estudo da associação do alelo E4 da apolipoproteína E (APOE) com o comprometimento cognitivo e com as dimensões da cognição em idosos vivendo em comunidade: projeto Bambuí. Belo Horizonte: s.n., 2014. 63 p. Tese (Doutorado Ciências) -Centro de Pesquisas René Rachou. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Belo Horizonte. 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10047>> Acesso em: 06 set. 2018.

Tacrine. Drugs in Clinical Trials. **Alzheimer Research Forum**, 2018. Disponível em: <<http://www.alzforum.org/drg/drc/detail.asp?id=90>>. Acesso em: 23 Ago. 2018.

VALENTE, Cátia Maria Vaz Pereira. **Aplicações Clínicas e Estratégias de Formulação da Insulina Intranasal**: Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. 2015. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2015. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/5325>>. Acesso em: 21 dez. 2018.

World Health Organization. **International Classification of Diseases 11th Revision**. The global standard for diagnostic health information. 2019. Disponível em: <<https://icd.who.int/en/>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Seventieth world health assembly. **Draft global action plan on the public health response to dementia**. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28-en.pdf?ua=1&ua=1&ua=1>. Acesso em: 13 ago. 2018.

YARCHOAN, M.; ARNOLD, S. E.. Repurposing Diabetes Drugs for Brain Insulin Resistance in Alzheimer Disease. **Diabetes**, Bethesda, v. 63, n. 7, p.2253-2261, 15 jun. 2014. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db14-0287>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066335/>>. Acesso em: 08 set. 2018.